

肺炎が難治化する仕組みを解明

－ 効果的な治療法の開発に期待 －

新潟大学大学院医歯学総合研究科微生物感染症学分野の磯野俊仁博士(日本学術振興会特別研究員)と平山悟助教・寺尾豊教授らの研究グループは、細菌性肺炎において感染者の治癒力が低下する分子メカニズムを世界で初めて明らかにしました。さらに、低下した治癒力を回復させる方法についても報告しました。本研究を基盤とし、細菌性肺炎の効果的な治療法の開発につながる可能性が考えられます。本研究成果は、2023年4月28日(日本時間)、国際科学誌「Journal of Biological Chemistry」の電子版にて公開されました。

【本研究成果のポイント】

- 本研究では、肺炎が難治化する理由として、感染でダメージを受けた肺組織の治癒力が低下することを明らかにした。
- 肺炎球菌による肺炎では、細菌の毒素により免疫系が傷害を受け、攪乱された免疫力で自己のEGF受容体(EGFR)を分解してしまうことを示した。EGFRは活性化することで、組織の修復を促す。そのため、EGFRが分解すると治癒が遅れる。
- 次に、承認済み薬剤(シベレスタット¹)の目的外利用により、EGFRの分解を阻害し、組織修復が回復できることも明らかにした。
- 抗生物質による肺炎球菌性肺炎の治療時に、シベレスタットを併用することで、より効果的な治療に繋がる可能性が考えられる。

I. 研究の背景

日本国内では、肺炎および誤嚥性肺炎が難治化し、重症患者や死者がなかなか減少しません。毎年、高齢者を中心に肺炎(誤嚥性肺炎を含む)で10万人以上が死亡しています。さらに、抗生物質耐性菌の増加と高齢化の進展により、事態の増悪化が懸念されています。高齢社会が進展する将来に向け、一層効果的な肺炎治療法を確立する必要性に迫られています。

本研究グループでは、主な肺炎の原因菌である肺炎球菌の解析を進めています。これまでに、肺炎球菌による肺炎が重症化するメカニズムとして、①細菌の毒素等によりヒト組織が損傷を受けるだけでなく、②細菌が免疫系を傷害し、破綻した自分自身の免疫で肺組織等を破壊する²ことを報告しました。そして、今回は③として、肺炎が難治化するメカニズムの解明に挑戦しました。

II. 研究の成果

肺炎球菌に感染すると、免疫細胞が細菌毒素で傷害され、細胞内部からエラスターゼ³が漏れ出ます。この漏出したエラスターゼは、肺組織を傷害し肺炎を重症化させるだけでなく、肺胞上皮細胞のEGF受容体(EGFR)も分解することを明らかにしました。EGFRは上皮成長因子(EGF)の受容体であり、損傷した上皮細胞の修復に重要な役割を果たします。肺のEGFRが分解されると、上皮成長因子

スターゼ阻害薬(シベレスタット)の目的外利用が効果的であることも示されました。

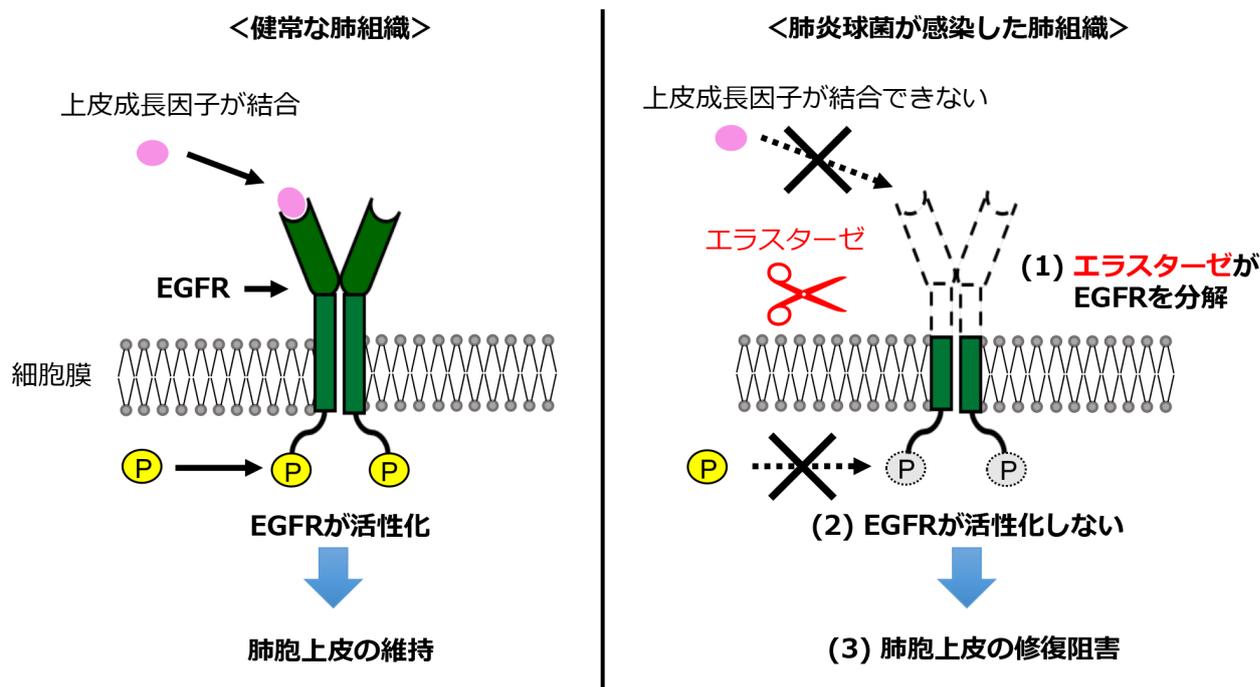


図 3. エラスターゼにより EGFR が分解されることで肺組織の修復が阻害されるメカニズム

Ⅲ. 今後の展開

細菌性肺炎の主な原因である肺炎球菌は、抗生物質への耐性が進行しています。そこで、耐性菌への対応法⁴や新たな治療薬の開発に加え、感染を予防する新たな消毒液の開発⁵にも取り組んでいます。そして、本研究のような、難治化あるいは重症化した細菌性肺炎への科学的根拠に基づいた治療法の提案にも取り組み続けます。

Ⅳ. 研究成果の公表

本研究成果は、2023年4月28日(日本時間)、国際科学誌「Journal of Biological Chemistry」の電子版にて公開されました。

論文タイトル: Degradation of EGFR on lung epithelial cells by neutrophil elastase contributes to the aggravation of pneumococcal pneumonia

著者: Isono T, Hirayama S, Domon H, Maekawa T, Tamura H, Hiyoshi T, Sirisereepap K, Takenaka S, Noiri Y, Terao Y

doi: 10.1016/j.jbc.2023.104760

Ⅴ. 謝辞

本研究は、日本学術振興会の特別研究員研究費および科研費、新潟大学フェローシップ事業研究費⁶の助成を受けて行われました。

Ⅵ. 用語解説

- 1) シベレスタット¹: シベレスタットナトリウム水和物、商品名はエラスポール®。急性肺損傷等の治療薬として、2002年に承認を受ける。
- 2) 破綻した自分自身の免疫で肺組織等を破壊する²: 2016年11月25日付研究成果「肺炎球菌は自殺することでヒトの免疫系を悪用し、肺に傷害を与えることを世界で初めて明らかにしました」を参照。

<https://www.niigata-u.ac.jp/news/2016/26394/>

- 3) エラスターゼ³:免疫細胞の好中球に内包される強力なタンパク質分解酵素。本来は、好中球内に取り込んだ感染細菌等を分解するために働く。しかし、肺炎球菌は、好中球に穴を開けて、エラスターゼを細胞外へ漏出させてしまう。漏れ出たエラスターゼは、強力すぎるが故にヒト自身の組織も傷害する。
- 4) 耐性菌への対応法⁴:2021年9月10日付研究成果「肺炎球菌感染症に対するマクロライド系抗菌薬の新たな作用を発見－新たな肺炎治療法の開発につながる可能性－」を参照。
<https://www.niigata-u.ac.jp/news/2021/93505/>
- 5) 新たな消毒液の開発⁵:2023年4月19日付研究成果「水と空気から消毒液を生成－新潟大学大学院生らがナノ技術で－」を参照。
<https://www.niigata-u.ac.jp/news/2023/394352/>
- 6) 新潟大学フェローシップ事業研究費⁶:新潟大学フェローシップ事業(文部科学省および科学技術振興機構「科学技術イノベーション創出に向けた大学フェローシップ創設事業」採択事業)の支援対象者として採用された大学院生には、研究専念支援金と研究費が支給される。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学 大学院医歯学総合研究科(歯学系)

微生物感染症学分野

教授 寺尾 豊 (てらお ゆたか)

E-mail: terao@dent.niigata-u.ac.jp